

平成 26 年度 金沢大学がん進展制御研究所 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		<i>Gan</i> マウスに対しての外科的組織侵襲が胃腫瘍の形成・悪性化に与える影響の解析
研究代表者	所属・職名・氏名	慶應義塾大学・助教・後藤修
受入担当教員	職名・氏名	教授・大島正伸
【研究目的】	胃癌自然発生モデルマウスを用いた動物実験系において、ヒト胃癌の発生・悪性化の機序を解明することを目的として、Wnt1、COX-2、mPGES-1 を同時に高発現させたトランスジェニックマウス (<i>K19-Wnt1/C2mE</i> マウス: <i>Gan</i> マウス) において、胃壁の切開縫合による組織侵襲が新たな胃癌の形成を誘発するか、また、自然発生した胃癌の悪性度を上昇させるかについての検討を行った。また、処置部にきたした組織学的変化の分子メカニズムを解析した。	
【研究内容・成果】	<u>＜検討 1＞切開・縫合による腫瘍形成の実験</u> 外科的侵襲が、胃腫瘍の悪性化に与える影響を検討するため、8-16 週齢の <i>Gan</i> マウスに対して麻酔下に開腹し、胃体部および扁平上皮-腺上皮移行部(Squamo-columnar junction: SCJ) を 5mm 切開した後、6-0 絹糸にて縫合し閉腹した(胃体部群 6 匹および SCJ 群 5 匹)。また、別の <i>Gan</i> マウス 5 匹に対して開腹した後、切開・縫合をせず閉腹し control 群とした。その後経過観察を行い、腫瘍形成の有無、粘膜下浸潤の有無などを病理学的に評価した。また、処置部の組織を用いて RT-PCR を行い炎症性サイトカインの発現を解析した。 15 週後に犠死させ胃を摘出したところ、胃体部群の 6 匹中 5 匹 (83%) において処置部に新たな腫瘍の形成を認めた。この二次性腫瘍は自然発生した腫瘍と組織学的に極めて類似した構造を呈していた。腫瘍の高さは平均 1.1mm±0.5mm であり、自然発生した SCJ 部の腫瘍と有意差を認めなかった。また、免疫染色において胃癌幹細胞の機能的マーカーの一つである CD44v、細胞増殖を反映する Ki-67、前癌病変としての spasmodic polypeptide expressing metaplasia (SPM) のマーカーである TFF2 が高発現していた。一方、壁細胞マーカーである H⁺/K⁺ ATPase は発現の低下がみられた。上記の変化は自然発生腫瘍にも同様に認められた。さらに、処置部(二次性腫瘍部)においては内因性 COX-2 および TNF-α、mPGES-1、IL-1β の発現が自然発生腫瘍部と同様に上昇していた。 SCJ 群においては自然発生腫瘍の明らかな増大傾向はみられなかった。また腫瘍組織の一部が粘膜下層にも認められたが、病理学的には悪性度の変化がみられなかったことから、この現象は腫瘍の浸潤能の獲得によるものよりも切開・縫合による組織の implantation によるものと考えられた。 <u>＜検討 2＞切開・縫合による腫瘍悪性化の実験</u> 縫合に使用した絹糸による慢性炎症と悪性化との関係を検討するため、20-28 週齢の <i>Gan</i> マウスに対して麻酔下に開腹し、SCJ を 5mm 切開し縫合した後閉腹した(SCJ 群 3 匹)。また、Control として 5 匹に対して切開・縫合をせず閉腹した。 15 週の経過観察後犠死させ胃を摘出した。いずれも SCJ 部に腫瘍が形成されていたが、その大きさは両群で有意差を認めなかった。また、SCJ 群において粘膜下層に腫瘍細胞が散見されたが、いずれも病理学的に明らかに高悪性度とはいえなかったことから、検討 1 における SCJ 群と同様、外科的処置に伴う腫瘍組織の implantation が原因と考えられた。	
【成果等】	【主な論文発表】 他の検討結果を集積した上で英語論文化する予定としている。	
	【学会発表】 他の検討結果を集積した上で国内外の主要な学会にて発表する予定としている。	
	【その他特筆事項】 なし	